

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

SERVICE

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

1^{RE} ADDITION

AU BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

N° 1.402 M pris le 11/8/61

P.V. n° 939.595

N° 51 CAM

Classification internationale : A 61 k — C 07 d

Amidines de la série des 5-dibenzo[b,e][1,4]diazépines.

BIBLIOTHEQUE
BUREAU INDUSTRIEL

Société dite : DR A. WANDER S. A. résidant en Suisse.

17 FEB. 1966

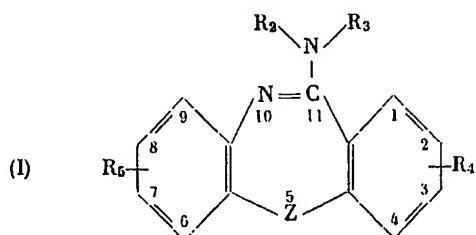
Demandée le 27 juin 1963, à 15^h 30^m, à Paris.

Délivrée par arrêté du 6 avril 1964.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 19 de 1964.)

(2 demandes de brevets déposées en Suisse les 5 décembre 1962, sous le n° 14.252, et 15 février 1963, sous le n° 1.902, au nom de la demanderesse.)

Le brevet spécial de médicament principal n° 1.402 M du 11 août 1961 a pour objet des amidines de la série des 5-dibenzo[b, e][1,4] diazépines et des 5-dibenzo[b, f][1,4] thiazépines substitués basiquement, répondant à la formule I :

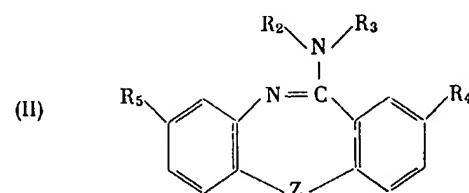


ainsi que leurs sels d'addition avec acides et leurs dérivés d'ammonium quaternaires. Dans la formule I, Z désigne un atome de soufre, un groupement sulfoxyde (-SO₂-) ou un groupement amino ayant pour formule -(N-R₁)- dans laquelle R₁ est, entre autres, soit de l'hydrogène, soit un groupement alcoyle ou alkényle avec 1 à 5 atomes de C. R₂ et R₃, qui sont identiques ou différents, désignent de l'hydrogène, des radicaux aryle ou aralkyle, qui peuvent comporter des substituants de la même nature que R₄; des restes alkényle ou alcoyle avec 1 à 5 atomes de C qui, le cas échéant, peuvent former en commun un noyau qui peut contenir comme autres atomes hétéro du O, S, ou N, le N portant, de son côté, de l'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxylalcoyle ou alcoxyalcoyle; ou, finalement, des groupements amino ou amino-alcoyle qui peuvent être alcoylés. R₄ et R₅ sont identiques ou différents et désignent de l'hydrogène, des atomes d'halogènes, des radicaux hydroxy, des radicaux alcoyle, alcoxy ou alcoylmercapto contenant

1 à 3 atomes de C, ou des groupements trifluorométhyle. Les bases, les sels d'addition et les dérivés d'ammonium quaternaires mentionnés peuvent être utilisés comme substances actives dans des médicaments.

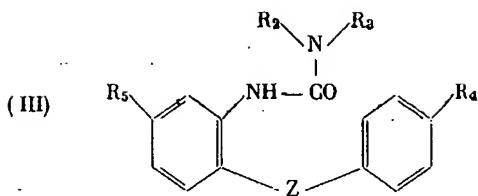
Or, il a été découvert que les composés selon formule I, substitués en position 2 ou 8, ou leurs sels d'addition avec acides et leurs dérivés d'ammonium quaternaires, présentent des propriétés pharmacologiques particulièrement favorables.

Par conséquent, la présente invention a pour objet des amidines de la série des 5-dibenzo[b, e][1,4] diazépines et des 5-dibenzo[b, f][1,4] thiazépines, substitués en position 2 ou 8, qui répondent à la formule II :



dans laquelle Z, R₂ et R₃ ont les significations sus-indiquées et dans laquelle l'un des deux restes R₄ et R₅ est de l'hydrogène, l'autre un atome d'halogène, un radical hydroxy, un groupement trifluorométhyle, ou un radical alcoyle, alcoxy ou alcoylmercapto contenant 1 à 3 atomes de C, ainsi que des sels d'addition avec acides et des dérivés d'ammonium quaternaires de ces bases.

Conformément à la méthode décrite dans le brevet spécial de médicament principal, on obtient ces composés en soumettant un dérivé d'urée répondant à la formule III :



dans laquelle Z, R₂, R₃, R₄ et R₅ ont la même signification que dans la formule II, excepté que R₁ ne peut pas être de l'hydrogène, à des conditions déshydratantes, par exemple à l'action, pendant plusieurs heures, de déshydratants tels que le dichlorure de zinc, le chlorure d'aluminium, le tétrachlorure d'étain, l'acide phosphorique et d'autres, le cas échéant en présence d'un solvant inerte ayant un point d'ébullition approprié, tel que le benzène, le toluène, etc., mais de préférence par chauffage avec de l'oxychlorure de phosphore. Les produits dans lesquels R₁ est de l'hydrogène s'obtiennent par ce procédé en partant de composés correspondants, contenant en position 5 un groupement protecteur dissociable, par exemple un radical acyle, qui est dissocié après que le noyau a été fermé. On obtient les produits dans lesquels Z signifie un groupement sulfoxyde, en oxydant de la manière connue un dérivé correspondant de la thiazépine.

Les bases selon la formule II sont jaunes, elles peuvent être cristallisées dans de nombreux cas ou sont sans cela distillables sous un vide élevé sans se décomposer. Elles possèdent, rien que par

la présence du groupement amidine ($-\text{N}=\text{C}-\text{N}\text{H}_2$) et abstraction faite des autres atomes d'azote basique qui existent parfois, une basicité suffisante pour former avec des acides inorganiques et organiques, par exemple de l'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique, phosphorique, acétique, oxalique, malonique, succinique, maléique, malique, tartrique, toluène sulfonique et autres acides analogues, des sels d'addition stables dans l'eau, et les produits peuvent également être utilisés sous cette forme.

Pour obtenir les dérivés d'ammonium quaternaires des composés selon la formule II, on peut partir ou bien des composés selon la formule III qui comportent déjà des atomes d'azote quaternaire, ou bien on peut quaterniser ultérieurement après la formation des bases II de la manière connue les atomes d'azote susceptibles d'être quaternisés, par exemple par traitement avec 1 ou 2 équivalents molaires d'un sulfate de dialcoyle, d'un halogénure d'alcoyle ou d'un sulfonate d'alcoyle. Il s'entend que l'atome d'azote en C₁₁ ne se laisse quaterniser qu'après la fermeture du noyau.

Les matières initiales selon la formule III peuvent être obtenues par des méthodes connues, par

exemple par réaction de o-amino-diphénylamines ou de o-amino-diphénylsulfures avec du cyanate de potassium, du phosgène ou du carbamate de chlor avec traitement subséquent par une amine ayant la formule R₂-NH-R₃.

Les bases, sels et dérivés d'ammonium quaternaires obtenus de la manière décrite sont des composés nouveaux qui peuvent être utilisés comme substances actives dans des médicaments ou comme produits intermédiaires servant à la préparation de tels composés. Ces produits entrent en considération en particulier comme agents chimiothérapeutiques bactéricides, fongicides et antiparasitaires, de plus comme analgésiques, antihistaminiques, antiallergiques, sédatifs, adrénolytiques neuroplégiques. Certains d'entre eux conviennent au traitement d'états psychotiques. L'administration a lieu surtout sous la forme de poudres, comprimé capsules, solutions pour injection, et suppositoire en utilisant les excipients usuels.

Par exemple, la 2-chloro-11-(4'-méthyl)pipérazin 5-dibenzo [b, f] [1, 4] thiazépine, obtenue selon l'exemple 1 ci-après, montre dans l'essai chez l'animal les propriétés d'un neuroleptique ayant une action fortement sédative de la motilité, ainsi que des effets cataleptiques et antagonistes à l'égard de l'apomorphine. L'action sédative de la motilité fut déterminée sur des lots de 10 animaux, d'un quart à l'aide de l'enregistrement de l'activité motrice des souris selon la méthode de Caviezel et Baile (Pharm. Acta Helv. 33, 469 [1958]), d'autre part d'après le texte de l'« open-field » chez le rat selon la méthode de Janssen et coll. (Psychopharmacologia 1, 389 [1960]). Dans le tableau ci-après, la valeur moyenne calculée selon ces données est comparée aux valeurs correspondantes obtenues avec d'autres neuroleptiques connus. Le tableau indique en outre les valeurs comparatives de la toxicité aiguë chez la souris ainsi que de l'action cataleptique. Cet dernière fut déterminée chez le rat, après lui avoir injecté par voie sous-cutanée diverses quantités de substances; à différents intervalles, on prenait les rats par les pattes antérieures et les pose sur une colonne de 7 cm de hauteur: on mesure alors le temps pendant lequel ils restent dans cette situation. Les chiffres indiqués dans le tableau I correspondent aux quantités de substance qui, au cours de vingt minutes après avoir été injectées, produisent chez 10 animaux une durée d'immobilité moyenne de trente secondes.

(Voir tableau I, page suivante)

Exemple 1. — On fait bouillir au reflux, pendant trois heures, 12,4 g de 2-(4'-méthyl)pipérazin carbamido-4'-chloro-diphénylsulfure avec 60 g d'oxychlorure de phosphore et 10 gouttes de diméthyl-formamide. Au résidu sec qu'on obtient en concentrant le mélange réactionnel dans le vide

TABLEAU I

Substance	Toxicité DL 50 souris	Activité motrice DE 50 %	Test de l'open-field DE 50 %	Catalepsie DE 30 s
	mg/kg per os	mg/kg per os	mg/kg per os	mg/kg s.c.
2-chloro-11-(4'-méthyl)-pipérazino-5-dibenzo-[b, f] [1,4] thiazépine.	270	0,6	0,33	0,72
Halopéridol	125	0,3	3,4	0,23
Perphénazine	120	1,0	> 5,0	0,24
Chlorpromazine	135	3,5	4,9	3,8

on ajoute de l'eau glacée et de la solution concentrée d'ammoniac. La substance solide qui précipite est reprise dans de l'éther. On lave la solution éthérée avec de l'eau et, afin de séparer les fractions fortement basiques, on épuise totalement, par de l'acide acétique dilué. On clarifie l'extrait acétique par du charbon et l'alcalinise par de la solution concentrée d'ammoniac. La base précipitée est reprise dans de l'éther. On lave la solution éthérée avec de l'eau, la sèche sur du sulfate de sodium et la condense. Après avoir clarifié par de l'alumine, cristallisé et recristallisé dans de l'éther/éther de

pétrole, on obtient 5,1 g (43 % du rendement théorique) de 2-chloro-11-(4'-méthyl)pipérazino-5-dibenzo[b, f] [1,4] thiazépine, sous la forme de cristaux jaune pâle ayant un point de fusion de 118 à 120 °C.

D'une manière analogue à celle de l'exemple 1, on obtient à partir de matières initiales convenables les produits indiqués dans le tableau II ci-après. Dans ce tableau, on désigne par Z, R₂, R₃, R₄ et R₅ les restes correspondants dans la formule II. Dans la dernière colonne du tableau II, Ac désigne de l'acétone, E de l'éther et Pé de l'éther de pétrole.

TABLEAU II

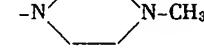
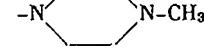
Exemple	Z	R ₄ ou R ₅		Point de fusion de la base
2		8-CH ₃		151 à 153 °C (à partir de Ac/Pé).
3		8-CF ₃		- (a)
4		8-Cl		166 à 167 °C (à partir de Ac/Pé).
5		8-OCH ₃		116 à 118 °C (à partir de Ac/Pé).
6		8-CF ₃		184 à 185 °C (à partir de E/Pé).
7		8-Cl		169 à 170 °C (à partir de Ac/Pé).

TABLEAU II (suite)

Exemple	Z	R ₄ ou R ₅	$\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{R}_3 \end{array}$	Point de fusion de la base
8.....		8-Cl	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	241 à 244 °C (à partir de chloroform/Pé).
9.....		8-Cl	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{NH} \end{array}$	105 à 116 °C (à partir de E/Pé).
10.....		8-Cl	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_3 \end{array}$	162 à 163 °C (à partir de E/Pé).
11.....		2-Cl	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	54 à 60 °C (à partir de Pé).
12.....		2-Cl	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{NH} \end{array}$	132 à 134 °C (à partir de E/Pé).
13.....		2-Cl	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	- (b)
14.....		2-Cl	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	- (c)
15.....		2-Cl	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	141 à 143 °C (à partir de Ac/Pé).
16.....		2-Cl	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array}$	148 à 150 °C (à partir de Ac/Pé).
17.....		2-Cl	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	153 à 154 °C (à partir de E/Pé).
18.....		2-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3) \end{array}$	99 à 107 °C (à partir de Pé).
19.....		2-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array}$	147 à 148 °C (à partir de Ac/Pé).
20.....		2-Br	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3) \end{array}$	137 à 138 °C (à partir de Ac/Pé).
21.....		2-F	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3) \end{array}$	80 à 84 °C (à partir de Pé).

TABLEAU II (suite et fin)

Exemple	Z	R ₄ ou R ₅	$-\text{N}(\text{R}_2)(\text{R}_3)$	Point de fusion de la base
22.....		2-OCH ₃		116 à 117 °C (à partir de E/Pé).
23.....		2-OCH ₃		174 à 175 °C (à partir de Ac/Pé).
24.....		2-Cl		— (d)

(a) Le dichlorhydrate (à partir d'isopropanol/éther) fond, avec décomposition, à 192 °C.
 (b) Le chlorhydrate fond entre 194 et 200 °C (à partir de méthanol/éther).
 (c) Le chlorhydrate fond entre 196 et 197 °C (à partir d'éthanol/éther).
 (d) Le dichlorhydrate fond entre 215 et 225 °C (à partir de méthanol/éther).

Préparation de comprimés :

Pour la préparation de comprimés, on peut utiliser les produits obtenus selon les exemples 1 à 24 ainsi que les autres produits selon la formule II, leurs sels d'addition et leurs dérivés d'ammonium quaternaires. On peut les mélanger, par exemple, avec du lactose et les granuler à l'aide d'eau, d'une solution à 0,5 % d'alginate de sodium ou d'une solution à 1 % de gélatine. Les granules séchés peuvent être mis sous forme de comprimés après addition d'environ 5 % de talc, 5 % d'amidon de maïs et 0,1 % de stéarate de magnésium.

De cette manière, on obtient, par exemple, à partir du produit de l'exemple 1, des comprimés qui présentent 0,170 g et qui ont la composition suivante :

2 - Chloro - 11 - (4' - méthyl) pipérazino-	
5 - dibenzo [b, f] [1,4] thiazépine....	10 mg
Lactose.....	144 mg
Amidon de maïs.....	8 mg
Talc.....	8 mg
Stéarate de magnésium.....	0,2 mg

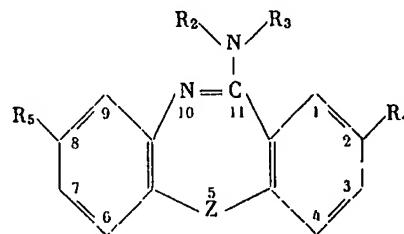
Ces comprimés ont un effet neuroleptique et peuvent être administrés par voie buccale dans des conditions d'excitation psychotique.

RÉSUMÉ

L'invention a pour objet :

I. A titre de médicaments nouveaux :

1^o Les amidines de la série des 5-dibenzo[b, f] [1,4]-diazépines et des 5-dibenzo[b, f] [1,4] thiazépines, substitués en position 2 ou 8, répondant à la formule :



dans laquelle Z désigne un atome de soufre, un groupement sulfoxyde ou un groupement amino ayant pour formule -(N-R₁)- dans laquelle R₁ est, soit de l'hydrogène, soit un groupement alcoyle ou alkényle avec 1 à 5 atomes de C; R₂ et R₃ sont identiques ou différents, désignant de l'hydrogène, des radicaux aryle ou aralkyle, qui peuvent comporter des substituants de la même nature que R₄; des restes alkényle ou alcoyle avec 1 à 5 atomes de C qui, le cas échéant, peuvent former en commun un noyau qui peut contenir comme autres atomes hétéro du O, S, ou N, le N portant, de son côté, de l'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoxyalcoyle; ou, finalement, des groupements amino ou aminoalcoyle qui peuvent être alcoylés; l'un des deux restes R₄ et R₅ désigne de l'hydrogène, l'autre un atome d'halogène, un radical hydroxy, un groupement trifluorométhyle ou un radical alcoyle, alcoxy ou alcoylmercapto contenant 1 à 3 atomes de C; ainsi que les sels d'addition avec des acides et les dérivés d'ammonium quaternaires de ces bases;

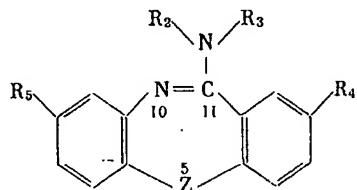
2^o La 2-chloro-11-(4'-méthyl)pipérazino-5-dibenzo-[b, f] [1,4] thiazépine et ses sels d'addition avec des acides;

3^o La 2-fluoro-11-(4'-méthyl)pipérazino-5-dibeno-[b,f][1,4]thiazépine et ses sels d'addition avec des acides.

4^o La 2-bromo-11-(4'-méthyl)pipérazino-5-dibeno-[b,f][1,4]thiazépine et ses sels d'addition avec des acides.

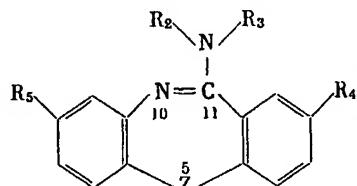
5^o La 2-méthyl-11-(4'-méthyl)pipérazino-5-dibeno-[b,f][1,4]thiazépine et ses sels d'addition avec des acides.

6^o Préparation ayant une action chimiothérapeutique, analgésique, antihistaminique, antiallergique, sédative, adrénolytique ou neuroplégique, caractérisée en ce qu'elle contient une amidine de la série des 5-dibenzo[b,e][1,4]diazépines et des 5-dibenzo[b,f][1,4]thiazépines, substitués en position 2 ou 8, répondant à la formule :

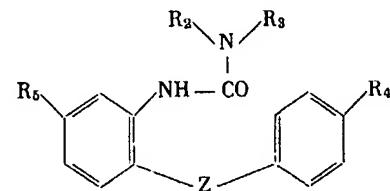


dans laquelle Z désigne un atome de soufre, un groupement sulfoxyde ou un groupement amino ayant pour formule $-(N-R_1)-$ dans laquelle R_1 est, soit de l'hydrogène, soit un groupement alcoyle ou alkényle avec 1 à 5 atomes de C; R_2 et R_3 sont identiques ou différents, désignant de l'hydrogène, des radicaux aryle ou aralkyle, qui peuvent comporter des substituants de la même nature que R_4 ; des restes alkényle ou alcoyle avec 1 à 5 atomes de C qui, le cas échéant, peuvent former en commun un noyau qui peut contenir comme autres atomes hétéro du O, S, ou N, le N portant, de son côté, de l'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoxyalcoyle; ou, finalement, des groupements amino ou aminoalcoyle qui peuvent être alcoylés; l'un des deux restes R_4 et R_5 désigne de l'hydrogène, l'autre un atome d'halogène, un radical hydroxy, un groupement trifluorométhyle ou un radical alcoyle, alcoxy ou alcoylmercapto contenant 1 à 3 atomes de C; ou un sel d'addition avec un acide ou un dérivé d'ammonium quaternaire d'une de ces bases.

II. Procédé pour la préparation d'amidines de la série des 5-dibenzo[b,e][1,4]diazépines et des 5-dibenzo[b,f][1,4]thiazépines, substitués en position 2 ou 8, répondant à la formule :

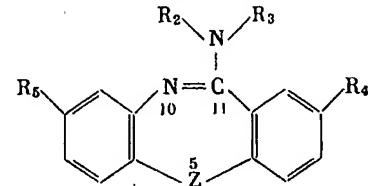


dans laquelle Z désigne un atome de soufre, un groupement sulfoxyde ou un groupement amino ayant pour formule $-(N-R_1)-$ dans laquelle R est, soit de l'hydrogène, soit un groupement alcoyle ou alkényle avec 1 à 5 atomes de C; R_2 et R_3 sont identiques ou différents, désignant de l'hydrogène, des radicaux aryle ou aralkyle, qui peuvent comporter des substituants de la même nature que R. des restes alkényle ou alcoyle avec 1 à 5 atomes de C qui, le cas échéant, peuvent former en commun un noyau qui peut contenir comme autres atomes hétéro du O, S, ou N, le N portant, de son côté, de l'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoxyalcoyle; ou, finalement, des groupements amino ou aminoalcoyle qui peuvent être alcoylés; l'un des deux restes R_4 et R_5 désigne de l'hydrogène, l'autre un atome d'halogène, un radical hydroxy, un groupement trifluorométhyle ou un radical alcoyle, alcoxy ou alcoylmercapto contenant 1 à 3 atomes de C; ou un sel d'addition avec un acide ou un dérivé d'ammonium quaternaire d'une de ces bases, caractérisé en ce qu'on soumet sc un dérivé d'urée répondant à la formule :



dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et Z ont la même signification que plus haut, excepté que R_1 signifie au lieu d'hydrogène, un groupement protecteur dissociable, soit un dérivé d'ammonium quaternaire d'un tel dérivé d'urée, à des conditions déshydratantes, cela particulièrement en mettant à réagir avec de l'oxychlorure de phosphore, le cas échéant en dissociant ultérieurement le groupement protecteur R_1 et/ou en procédant ultérieurement à la quaternisation, ou à l'oxydation d'un dérivé de la thiazépine, le produit étant obtenu sous forme d'une base libre ou sous la forme d'un acide approprié.

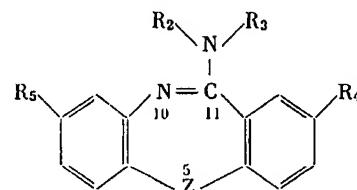
III. Procédé pour la fabrication de préparations ayant une activité chimiothérapeutique, analgésique, antihistaminique, antiallergique, sédative, adrénolytique ou neuroplégique, caractérisé en ce qu'u amidine de la série des 5-dibenzo[b,e][1,4]diazépir et des 5-dibenzo[b,f][1,4]thiazépines, substitués en position 2 ou 8, répondant à la formule :



dans laquelle Z désigne un atome de soufre, un groupement sulfoxyde ou un groupement amino ayant pour formule $-(N-R_1)-$ dans laquelle R₁ est, soit de l'hydrogène, soit un groupement alcoyle ou alkényle avec 1 à 5 atomes de C; R₂ et R₃ sont identiques ou différents, désignant de l'hydrogène, des radicaux aryle ou aralkyle, qui peuvent comporter des substituants de la même nature que R₄; des restes alkényle ou alcoyle avec 1 à 5 atomes de C qui, le cas échéant, peuvent former en commun un noyau qui peut contenir comme autres atomes hétéro du O, S, ou N, le N portant, de son côté, de l'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoxyalcoyle; ou, finalement, des groupements amino ou aminoalcoyle qui peuvent être alcoyés;

l'un des deux restes R₄ et R₅ désigne de l'hydrogène, l'autre un atome d'halogène, un radical hydroxy, un groupement trifluorométhyle ou un radical alcoyle, alcoxy ou alcoylmercapto contenant 1 à 3 atomes de C; ou l'un de ses sels d'addition avec acides ou de leurs dérivés d'ammonium quaternaires, sont mis en forme acceptable en médecine, telles que solutions, comprimés ou suppositoires, au moyen des excipients liquides ou solides usuels en pharmacie.

IV. Utilisation des amidines de la série des 5-dibenzo[b, e][1,4]diazépines et des 5-dibenzo[b, f][1,4]thiazépines, substitués en position 2 ou 8, répondant à la formule:



dans laquelle Z désigne un atome de soufre, un groupement sulfoxyde ou un groupement amino ayant pour formule $-(N-R_1)-$ dans laquelle R₁ est, soit de l'hydrogène, soit un groupement alcoyle ou alkényle avec 1 à 5 atomes de C; R₂ et R₃ sont identiques ou différents, désignant de l'hydrogène, des radicaux aryle ou aralkyle, qui peuvent comporter des substituants de la même nature que R₄, des restes alkényle ou alcoyle avec 1 à 5 atomes de C qui, le cas échéant, peuvent former en commun un noyau qui peut contenir comme autres atomes hétéro du O, S, ou N, le N portant, de son côté, de l'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoxyalcoyle; ou, finalement, des groupements amino ou aminoalcoyle qui peuvent être alcoyés;

l'un des deux restes R₄ et R₅ désigne de l'hydrogène, l'autre un atome d'halogène, un radical hydroxy, un groupement trifluorométhyle ou un radical alcoyle, alcoxy ou alcoylmercapto contenant 1 à 3 atomes de C; de leurs sels d'addition avec acides et de leurs dérivés d'ammonium quaternaires, comme agents chimiothérapeutiques, analgésiques, antihistaminiques, antiallergiques, sédatives, adrénolytiques ou neuroplégiques.

Société dite : DR A. WANDER S. A.

Par procuration :

PLASSERAUD, DEVANT, GUTMANN, JACQUELIN, LEMOINE

For information purposes only

FRENCH REPUBLIC

1st ADDITION

TO SPECIAL MEDICAMENT PATENT

MINISTRY FOR INDUSTRY

No. 1.402 M taken on 8/11/61

P.V. No. 939.595

No. 51 CAM

INDUSTRIAL PROPERTY International classification: A 61 k - C 07 d
DEPARTMENT

Amidines of the 5-dibenzo[b,e][1,4]diazepine series.

Company known as: DR. A. WANDER S.A. residing in Switzerland

[stamp:

Feb. 17, 1966]

Applied for on June 27, 1963, at 3.30 pm, in Paris.

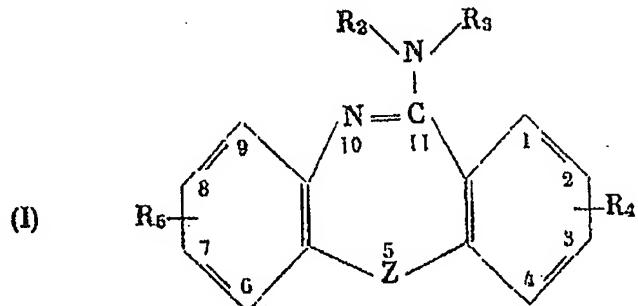
Granted by order of April 6, 1964.

(Official Bulletin of Industrial Property [B.S.M.],
No. 19 of 1964)

(2 patent applications filed in Switzerland on December 5, 1962, under No. 14.252, and February 15, 1963, under No. 1.902, in the name of the Applicant)

The main special medicament patent No. 1.402 M of August 11, 1961 relates to amidines of the series of 5-dibenzo[b,e][1,4]diazepines and 5-dibenzo[b,f][1,4]-thiazepines which are substituted with the basic group,

5 corresponding to formula I:



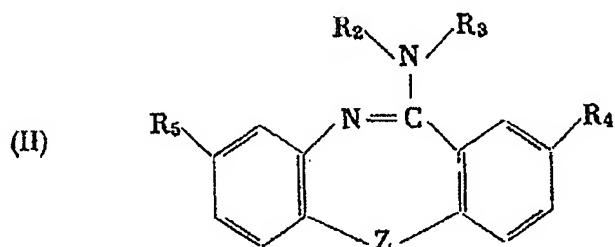
and also addition salts thereof with acids and
10 quaternary ammonium derivatives thereof. In formula I,

Z denotes a sulfur atom, a sulfoxide (-SO-) group or an amino group that has the formula -(N-R₁)- in which R₁ is, inter alia, either hydrogen or an alkyl or alkenyl group containing 1 to 5 carbon atoms. R₂ and R₃, which
5 are identical or different, denote hydrogen, aryl or aralkyl radicals which can comprise substituents of the same nature as R₄; alkenyl or alkyl residues containing 1 to 5 carbon atoms which, where appropriate, can together form a ring which can contain, as other hetero atoms, O, S or N, the N bearing, for its part, hydrogen or an alkyl, hydroxyalkyl or alkoxyalkyl radical; or, finally, amino or aminoalkyl groups which may be alkylated. R₄ and R₅ are identical or different and denote hydrogen, halogen atoms, hydroxyl radicals,
10 alkyl, alkoxy or alkylmercapto radicals containing 1 to 3 carbon atoms, or trifluoromethyl groups. The bases, the addition salts and the quaternary ammonium derivatives mentioned can be used as active substances
15 in medicaments.

20

Now, it has been discovered that the compounds according to formula I, substituted in the 2- or 8-position, or addition salts thereof with acids and quaternary ammonium derivatives thereof, exhibit
25 particularly favorable pharmacological properties.

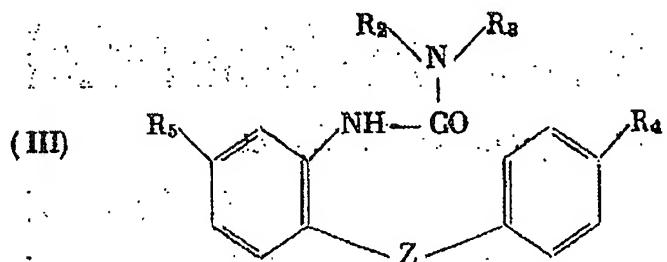
Consequently, a subject of the present invention is amidines of the series of 5-dibenzo[b,e][1,4]diazepines and 5-dibenzo[b,f][1,4]thiazepines, substituted in the
30 2- or 8-position, which correspond to formula II:



in which Z, R₂ and R₃ have the meanings indicated above

and in which one of the two residues R_4 and R_5 is hydrogen, the other being a halogen atom, a hydroxyl radical, a trifluoromethyl group, or an alkyl, alkoxy or alkylmercapto radical containing 1 to 3 carbon atoms, and also addition salts with acids and quaternary ammonium derivatives of these bases.

In accordance with the method described in the main special medicament patent, these compounds are obtained by subjecting a urea derivative corresponding to formula III:



in which Z , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have the same meaning as in formula II, except that R_1 cannot be hydrogen, to dehydrating conditions, for example to the action, for several hours, of dehydrating agents such as zinc dichloride, aluminum chloride, tin tetrachloride, phosphoric acid and others, where appropriate in the presence of an inert solvent that has a suitable boiling point, such as benzene, toluene, etc., but preferably by heating with phosphorus oxychloride. The products in which R_1 is hydrogen are obtained by virtue of this process by starting from corresponding compounds containing, in the 5-position, a dissociable protective group, for example an acyl radical, which is dissociated after the ring has been closed. The products in which Z signifies a sulfoxide group are obtained by oxidizing, in the known manner, a corresponding derivative of thiazepine.

The bases according to formula II are yellow, they can be crystallized in many cases, or can otherwise be

distilled under a strong vacuum without decomposing. They possess, by virtue alone of the presence of the
|
amidine group ($\text{--N}=\text{C}(\text{---})\text{N}(\text{---})$) and disregarding the other
basic nitrogen atoms that sometimes exist, a sufficient
5 basicity to form, with inorganic and organic acids, for
example hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric
acid, nitric acid, phosphoric acid, acetic acid, oxalic
acid, malonic acid, succinic acid, maleic acid, malic
acid, tartaric acid, toluenesulfonic acid and other
10 similar acids, addition salts that are stable in water,
and the products can also be used in this form.

To obtain the quaternary ammonium derivatives of the
compounds according to formula II, either the compounds
15 according to formula III which already contain
quaternary nitrogen atoms can be used as a starting
point, or the nitrogen atoms capable of being
quaternized can be subsequently quaternized, after the
formation of the bases II in the known manner, for
20 example by treatment with 1 or 2 molar equivalents of a
dialkyl sulfate, of an alkyl halide or of an alkyl
sulfonate. It is understood that the nitrogen atom in
the C_{11} -position is only able to be quaternized after
the ring has been closed.

25 The initial substances according to formula III can be
obtained by known methods, for example by reaction of
o-aminodiphenylamines or of o-aminodiphenylsulfides
with potassium cyanate, phosgene or chlor [illegible]
30 carbamate, with subsequent treatment with an amine
having the formula $\text{R}_2\text{-NH-R}_3$.

The bases, salts and quaternary ammonium derivatives
obtained in the manner described are new compounds
35 which can be used as active substances in medicaments
or as intermediate products used in the preparation of
such compounds. These products can in particular be
taken into consideration as chemotherapeutic,

bactericidal, fungicidal and antiparasitic agents, and in addition as analgesics, antihistamines, antiallergic agents, sedatives, adrenolytics and neuroplegic agents. Some of them are suitable for the treatment of 5 psychotic states. Administration is carried out especially in the form of powders, tablets, capsules, injectable solutions, and suppositories using the usual excipients.

10 For example, 2-chloro-11-(4'-methyl)piperazino-5-dibenzo[b,f][1,4]thiazepine, obtained according to Example 1 hereinafter, shows, in the animal trial, the properties of a neuroleptic that has a strongly sedative action on motility, and also cataleptic 15 effects and antagonistic effects with regard to apomorphine. The sedative action on motility was determined on batches of 10 animals, firstly, by recording the motor activity of the mice according to the method of Caviesel and Baillod (Pharm. Acta Helv. 20 33, 469 [1958]), and, secondly, according to the rat "open-field" test according to the method of Janssen et al. (Psychopharmacology 1, 389 [1960]). In the table hereinafter, the mean value calculated according to these data is compared with the corresponding values 25 obtained with known neuroleptics. The table also indicates the comparative values of the acute toxicity in mice and also the cataleptic action. The latter was determined in rats, after having injected them subcutaneously with various amounts of substances; at 30 various intervals, the rats are taken by the forelimbs, which are placed on a column 7 cm high: the amount of time that they remain in this situation is then measured. The figures indicated in Table I correspond to the amounts of substance which, during the eighty 35 minutes after having been injected, produce, in 10 animals, a mean period of immobility of thirty seconds.

(See Table 1, below)

TABLE I

Substance	Toxicity LD 50 mice	Motor activity ED 50%	"open- field" test ED 50%	Catalepsy ED 30 s
2-Chloro-11-(4'-methyl)-piperazino-5-dibenzo[b,f]-[1,4]thiazepine	mg/kg per os 270	mg/kg per os 0.6	mg/kg per os 0.33	mg/kg s.c. 0.72
Haloperidol.....	125	0.3	3.4	0.23
Perphenazine.....	120	1.0	> 5.0	0.24
Chlorpromazine.....	135	3.5	4.9	3.8

Example 1. - 12.4 g of 2-(4"-methyl)piperazin

5 [illegible] carbamido-4'-chlorodiphenyl sulfide is refluxed, for three hours, with 60 [illegible] of phosphorus oxychloride and 10 drops of dimethylformamide. Added to the dry residue which is obtained by concentrating the reaction mixture under vacuum are
10 ice-cold water and concentrated ammonia solution. The solid substance which precipitates is taken up in ether. The ethereal solution is washed with water and, in order to separate the strongly basic fractions, it is completely depleted by means of dilute acetic acid.
15 The acetic extract is clarified with charcoal and basified with concentrated ammonia solution. The precipitated base is taken up in ether. The ethereal solution is washed with water, dried over sodium sulfate and condensed. After having clarified with
20 alumina, and crystallized and recrystallized from ether/petroleum ether, 5.1 g (43% of the theoretical yield) of 2-chloro-11-(4'-methyl)piperazino-5-dibenzo-[b,f][1,4]thiazepine are obtained in the form of pale yellow crystals having a melting point of 118 to 120°C.

25

In a manner similar to that of Example 1, the products indicated in Table II hereinafter are obtained from

suitable starting materials. In this table, the corresponding residues in formula II are denoted by Z, R₂, R₃, R₄ and R₅. In the last column of Table II, Ac denotes acetone, E denotes ether and Pe denotes petroleum ether.

TABLE II

Example	Z	R ₄ or R ₅	$ \begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{R}_3 \end{array} $	Melting point of the base
2		8-CH ₃		151 to 153°C (using Ac/Pe)
3		8-CF ₃		-(a)
4		8-Cl		166 to 167°C (using Ac/Pe)
5		8-OCH ₃		116 to 118°C (using Ac/Pe)
6		8-CF ₃		184 to 185°C (using E/Pe)
7		8-Cl		169 to 170°C (using Ac/Pe)
8		8-Cl		241 to 244°C (using chloroform/Pe)
9		8-Cl		105 to 116°C (using E/Pe)
10		8-Cl		162 to 163°C (using E/Pe)
11		2-Cl	$ -\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 $	54 to 60°C (using Pe)
12		2-Cl		132 to 134°C (using E/Pe)
13		2-Cl		-(b)
14		2-Cl		-(c)
15		2-Cl		141 to 143°C (using Ac/Pe)

TABLE II (continued)

16		2-Cl		148 to 150°C (using Ac/Pe)
17		2-Cl		153 to 154°C (using E/Pe)
18		2-CH ₃		99 to 107°C (using Pe)
19		2-CH ₃		147 to 148°C (using Ac/Pe)
20		2-Br		137 to 138°C (using Ac/Pe)
21		2-F		80 to 84°C (using Pe)
22		2-OCH ₃		116 to 117°C (using E/Pe)
23		2-OCH ₃		174 to 175°C (using Ac/Pe)
24		2-Cl		-(d)
<p>(a) The dihydrochloride (using isopropanol/ether) melts, with decomposition, at 192°C</p> <p>(b) The hydrochloride melts between 194 and 200°C (using methanol/ether).</p> <p>(c) The hydrochloride melts between 196 and 197°C (using ethanol/ether).</p> <p>(d) The dihydrochloride melts between 215 and 225°C (using methanol/ether).</p>				

Preparation of tablets:

For the preparation of tablets, the products obtained according to Examples 1 to 24, and also the other products according to formula II, addition salts thereof and quaternary ammonium derivatives thereof can be used. They can be mixed, for example, with lactose and can be granulated using water, a 0.5% solution of sodium alginate or a 1% solution of gelatin. The dried granules can be tableted after the addition of approximately 5% of talc, 5% of corn starch and 0.1% of magnesium stearate.

In this manner, tablets of 0.170 g and which have the following composition can, for example, be obtained from the product of Example 1:

5

2-Chloro-11-(4'-methyl)piperazino-5-dibenzo-[b,f][1,4]thiazepine	10 mg
Lactose	144 mg
Corn starch	8 mg
Talc	8 mg
Magnesium stearate	0.2 mg

These tablets have a neuroleptic effect and can be administered orally under conditions of psychotic excitation.

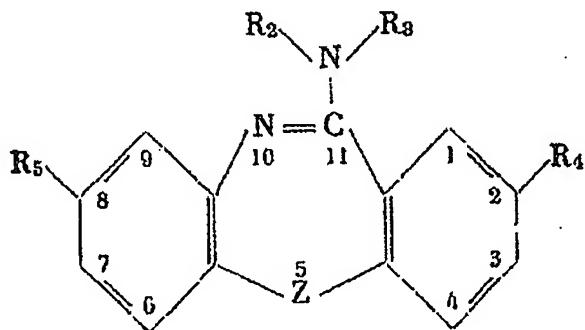
10

SUMMARY

The invention relates to:

I. As new medicaments:

15 1° The amidines of the series of 5-dibenzo[b,e][1,4]-diazepines and 5-dibenzo[b,f][1,4]thiazepines, substituted in the 2- or 8-position, corresponding to the formula:



20

in which Z denotes a sulfur atom, a sulfoxide group or an amino group having the formula -(N-R₁)- in which R₁ is either hydrogen, or an alkyl or alkenyl group containing 1 to 5 carbon atoms; R₂ and R₃ are identical

or different, denoting hydrogen, aryl or aralkyl radicals, which can comprise substituents of the same nature as R_4 ; alkenyl or alkyl residues containing 1 to 5 carbon atoms, which, where appropriate, can together form a ring which can contain, as other hetero atoms, O, S or N, the N bearing, for its part, hydrogen or an alkyl, hydroxyalkyl or alkoxyalkyl radical; or, finally, amino or aminoalkyl groups which can be alkylated; one of the two residues R_4 and R_5 denotes hydrogen, the other denoting a halogen atom, a hydroxyl radical, a trifluoromethyl group, or an alkyl, alkoxy or alkylmercapto radical containing 1 to 3 carbon atoms; and also the addition salts with acids and the quaternary ammonium derivatives of these bases;

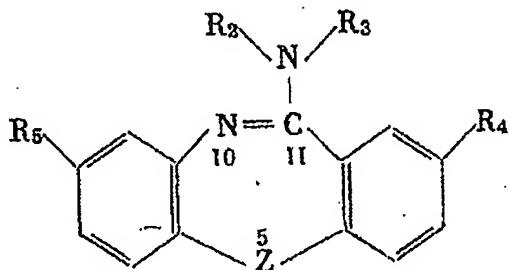
15 2° 2-Chloro-11-[4'-methyl)piperazino-5-dibenzo[b,f]-[1,4]thiazepine and addition salts thereof with acids;

3° 2-Fluoro-11-(4'-methyl)piperazino-5-dibenzo[b,f]-[1,4]thiazepine and addition salts thereof with acids;

4° 2-Bromo-11-[4'-methyl)piperazino-5-dibenzo[b,f]-[1,4]thiazepine and addition salts thereof with acids;

20 5° 2-Methyl-11-[4'-methyl)piperazino-5-dibenzo[b,f]-[1,4]thiazepine and addition salts thereof with acids;

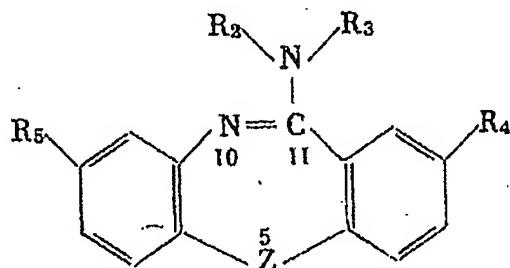
6° Preparation having a chemotherapeutic, analgesic, antihistamine, antiallergic, sedative, adrenolytic or 25 neuroplegic action, which contains an amidine of the series of 5-dibenzo[b,e][1,4]diazepines and 5-dibenzo-[b,f][1,4]thiazepines, substituted in the 2- or 8-position, corresponding to the formula:



in which Z denotes a sulfur atom, a sulfoxide group or an amino group having the formula -(N-R₁)- in which R₁

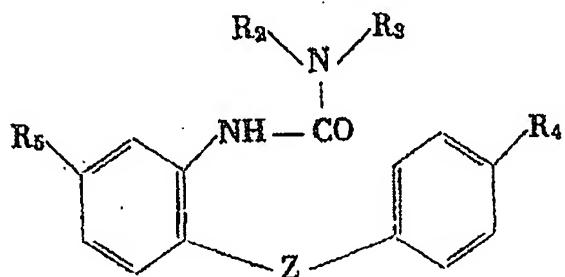
is either hydrogen, or an alkyl or alkenyl group containing 1 to 5 carbon atoms; R₂ and R₃ are identical or different, denoting hydrogen, aryl or aralkyl radicals which can comprise substituents of the same nature as R₄; alkenyl or alkyl residues containing 1 to 5 carbon atoms, which, where appropriate, can together form a ring which can contain, as other hetero atoms, O, S or N, the N bearing, for its part, hydrogen or an alkyl, hydroxyalkyl or alkoxyalkyl radical; or, finally, amino or aminoalkyl groups which can be alkylated; one of the two residues R₄ and R₅ denotes hydrogen, the other denoting a halogen atom, a hydroxyl radical, a trifluoromethyl group, or an alkyl, alkoxy or alkylmercapto radical containing 1 to 3 carbon atoms; or an addition salt with an acid or a quaternary ammonium derivative of one of these bases.

II. Process for preparing amidines of the series of 5-dibenzo[b,e][1,4]diazepines and 5-dibenzo[b,f][1,4]-thiazepines, substituted in the 2- or 8-position, corresponding to the formula:



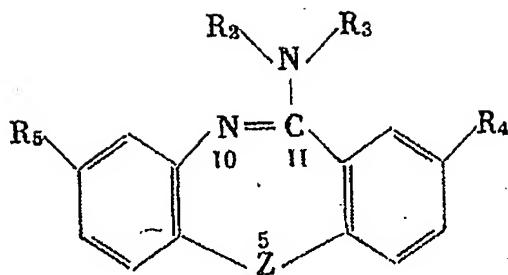
in which Z denotes a sulfur atom, a sulfoxide group or an amino group having the formula -(N-R₁)- in which R₁ is either hydrogen, or an alkyl or alkenyl group containing 1 to 5 carbon atoms; R₂ and R₃ are identical or different, denoting hydrogen, aryl or aralkyl radicals which can comprise substituents of the same nature as R₄; alkenyl or alkyl residues containing 1 to 5 carbon atoms, which, where appropriate, can together form a ring which can contain, as other hetero atoms,

O, S or N, the N bearing, for its part, hydrogen or an alkyl, hydroxyalkyl or alkoxyalkyl radical; or, finally, amino or aminoalkyl groups which can be alkylated; one of the two residues R_4 and R_5 denotes 5 hydrogen, the other denoting a halogen atom, a hydroxyl radical, a trifluoromethyl group, or an alkyl, alkoxy or alkylmercapto radical containing 1 to 3 carbon atoms; addition salts with acids and quaternary ammonium derivatives of these bases, wherein either a 10 urea derivative corresponding to the formula:



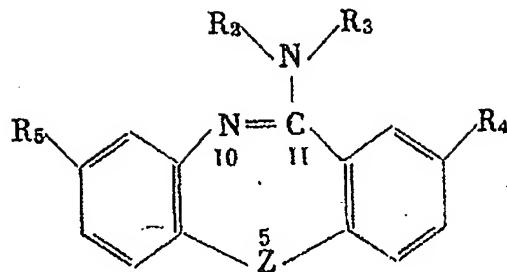
in which R_2 , R_3 , R_4 , R_5 and Z have the same meaning as 15 above, except that R_1 signifies, instead of hydrogen, a dissociable protective group, or a quaternary ammonium derivative of such a urea derivative, is subjected to dehydrating conditions, particularly by reacting with phosphorus oxychloride, where appropriate by 20 subsequently dissociating the protective group R_1 and/or by subsequently carrying out the quaternization or the oxidation of a thiazepine derivative, the product being obtained in the form of a free base or in the form of a salt with an appropriate acid.

25 III. Process for the production of preparations having a chemotherapeutic, analgesic, antihistamine, anti-allergic, sedative, adrenolytic or neuroplegic activity, wherein an amidine of the series of 30 5-dibenzo[b,e][1,4]diazepines and 5-dibenzo[b,f][1,4]-thiazepines, substituted in the 2- or 8-position, corresponding to the formula:



in which Z denotes a sulfur atom, a sulfoxide group or an amino group having the formula -(N-R₁)- in which R₁ is either hydrogen, or an alkyl or alkenyl group containing 1 to 5 carbon atoms; R₂ and R₃ are identical or different, denoting hydrogen, aryl or aralkyl radicals which can comprise substituents of the same nature as R₄; alkenyl or alkyl residues containing 1 to 5 carbon atoms, which, where appropriate, can together form a ring which can contain, as other hetero atoms, O, S or N, the N bearing, for its part, hydrogen or an alkyl, hydroxyalkyl or alkoxyalkyl radical; or, finally, amino or aminoalkyl groups which can be alkylated; one of the two residues R₄ and R₅ denotes hydrogen, the other denoting a halogen atom, a hydroxyl radical, a trifluoromethyl group, or an alkyl, alkoxy or alkylmercapto radical containing 1 to 3 carbon atoms; or an addition salt thereof with acids, or a quaternary ammonium derivative thereof, is prepared in a form that is acceptable in medicine, such as solutions, tablets or suppositories, by means of the liquid or solid excipients that are usual in pharmacy.

IV. Use of the amidines of the series of 5-dibenzo-[b,e][1,4]diazepines and 5-dibenzo[b,f][1,4]-thiazepines, substituted in the 2- or 8-position, corresponding to the formula:



in which Z denotes a sulfur atom, a sulfoxide group or an amino group having the formula -(N-R₁)- in which R₁ is either hydrogen, or an alkyl or alkenyl group containing 1 to 5 carbon atoms; R₂ and R₃ are identical or different, denoting hydrogen, aryl or aralkyl radicals which can comprise substituents of the same nature as R₄; alkenyl or alkyl residues containing 1 to 10 carbon atoms, which, where appropriate, can together form a ring which can contain, as other hetero atoms, O, S or N, the N bearing, for its part, hydrogen or an alkyl, hydroxyalkyl or alkoxyalkyl radical; or, finally, amino or aminoalkyl groups which can be 15 alkylated; one of the two residues R₄ and R₅ denotes hydrogen, the other denoting a halogen atom, a hydroxyl radical, a trifluoromethyl group, or an alkyl, alkoxy or alkylmercapto radical containing 1 to 3 carbon atoms; of addition salts thereof with acids and of 20 quaternary ammonium derivatives thereof, as chemotherapeutic, analgesic, antihistamine, antiallergic, sedative, adrenolytic or neuroplegic agents.

Company known as: DR A. WANDER S.A.

By proxy:

PLASSERAUD, DEVANT, GUTMANN, JACQUELIN, LEMOINE